FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Pierre MIRAULT

Né le 7 Avril 1899 à Jouet-sur-l'Aubois (Cher)
de la Faculté de Médecine de Paris
Ancien externe des Hôpitaux de Paris
Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

PROPHYLAXIE DE LA DIPHTÉRIE

EN MILIEUX CONTAMINÉS

PAR LE VACCIN ANTIDIPHTÉRIQUE

(Anatoxine de Ramon)

Travail du service de M. le Dr Louis MARTIN
(Hôpital de l'Institut Pasteur).

Président : M. NOBÉCOURT, *professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1926

LE DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE. BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
BRAMI . . .	Pathologie médicale.
LGLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
UBERTIN. .	Pathologie médicale.
ASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
AUDOUIN. .	Pathologie médicale.
INET	Physiologie.
LANCHETIÈRE	Chimie biologique.
RULÉ. . . .	Pathologie médicale.
ADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
HAMPY. . .	Histologie.
HIRAY . . .	Pathologie médicale.
LERC. . . .	Pathologie médicale.
EBRÉ	Hygiène.
. de JONG . .	Anatomie pathologique.
UVOIR . . .	Médecine légale.
ÉCALLE . . .	Obstétrique.
IESSINGER .	Pathologie médicale.
OIX.	Pathologie médicale.
GARNIER . .	Pathologie expérimentale
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE .	Anatomie.

MM.	
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. .	Obstétrique.
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU. . .	Pathologie chirurgicale.
METZGER . .	Obstétrique.
MOCQUOT . .	Pathologie chirurgicale.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale.
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
RIBIERRE. . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils. .	Physiologie.
TANON. . . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique
VERNE. . . .	Histologie.
VILLARET . .	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
GOUGEROT .	Pathologie médicale.
GUÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.

MM.	
LÉRI	Clinique médicale.
LŒPER . . .	Clinique médicale.
PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLAY BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A M. le Docteur Louis MARTIN

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur,
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur de Clinique médicale infantile à la Faculté.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. le Professeur LEJARS (Saint-Antoine, 1919-1920).

M. le Docteur de MASSARY (Lariboisière, 1920-1921).

Externat

M. le professeur AUGUSTE BROCA (*in memoriam*). Enfants-Malades, 1921-1922.

M. le Docteur RIST (Laënnec, 1922-1923).

M. le Docteur PIERRE AMEUILLE (Laënnec, 1922-1923).

M. le Docteur MICHEL (Tenon, 1923-1924).

M. le Docteur HENRI LEMAIRE (Trousseau, 1924).

M. le Docteur BRÉCHOT (Saint-Louis, 1924-1925).

M, le Docteur CLOVIS VINCENT (Tenon, 1925).

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR
ET DE L'HOPITAL-PASTEUR

MM. les Docteurs DARRÉ,
VEILLON,
Abbé MAUMUS,
LOISEAU,
A. T. SALIMBENI,
DUJARRIC de la RIVIÈRE,
ETIENNE ROUX.

A MES CAMARADES

Les Docteurs A. COMPAGNON, d'HOUR, ALBERT LAFFAILLE, RENÉ MARTIN, J. de la MORINIÈRE, NOURY, RANGLARET, J. P. TISSIER, de TRAVERSE, VAURS.

A M. EDMOND TENDRON

Chef de Service à l'Institut Pasteur.

PROPHYLAXIE DE LA DIPHTÉRIE

EN MILIEUX CONTAMINÉS

PAR LE VACCIN ANTIDIPHTÉRIQUE

(Anatoxine de Ramon)

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Tous les procédés d'immunisation antidiphtérique appliqués à l'homme sont basés sur l'emploi comme antigène de la toxine diphtérique neutralisée plus ou moins complètement par l'antitoxine diphtérique (sérum antidiphtérique) ou atténuée par des agents physiques ou chimiques seuls ou associés.

1° *Mélanges toxine-antitoxine.* — Ce sont les mélanges toxine-antitoxine qui ont été les plus employés pour parvenir à réaliser cette immunisation. Eux seuls, jusqu'à ces dernières années ont donné lieu à des essais de vaccination en grand.

Les premières tentatives importantes sur l'homme furent réalisées par Behring.

Behring en Allemagne, Park, Zingher et Serota en Amérique employèrent un mélange de toxine-antitoxine hyponeutralisé.

Julius Blum, Beiber opérèrent avec des mélanges toxine-antitoxine exactement neutralisés.,

Les essais de Jules Renault et P. Lévy en France portèrent sur un mélange toxine-antitoxine fortement hyperneutralisé. Avec ce mélange d'une innocuité absolue, ne donnant pas de réactions ou des réactions minimes, ils obtinrent après 3 injections de 80 à 90 % de sujets immunisés.

Les tentatives faites en Hollande par Görter et Ten Bokkel, Aldershoff, en Belgique par Henseval, en République Argentine par Bachmann et La Barrera, à Vienne par Löwenstein dérivent toutes d'un des trois procédés énumérés plus haut : mélanges de toxine-antitoxine plus ou moins neutralisés.

Mais tous ces procédés dérivés du mélange toxine-antitoxine n'ont pu être universellement adoptés pour les raisons suivantes :

1° Les mélanges employés étaient souvent difficiles à préparer et la préparation de certains d'entre eux extemporanée ;

2° Existence indéniable d'accidents dus aux mélanges employés. Le complexe toxine-antitoxine pouvant en effet se dissocier et, sauf, dans les cas de mélanges hyperneutralisés devenir dangereux ;

3° Injections demandant la présence de techniciens rompus à la manipulation des mélanges ;

4° Pourcentage de vaccinés insuffisant. Si les chiffres de 80 et 90 % de vaccinés obtenus en général peuvent paraître énormes, une proportion qui était, en moyenne dans ces essais de 20 % de sujets non

immunisés interdit l'emploi du mélange comme seul moyen prophylactique dans les milieux contaminés.

5° Immunisation souvent longue à obtenir, parfois 3, 4, 5, 6 mois et durée le plus souvent relativement courte de cette immunisation.

Ces deux dernières raisons surtout rendaient impossible la vaccination rapide d'un milieu contaminé.

Les procédés de vaccination par mélanges toxine-antitoxine ne s'adressaient donc pas à ces cas de tous les plus intéressants, puisque leur répercussion sociale peut être considérable.

2° *Toxines atténuées par des agents physiques ou chimiques seuls ou associés.* — Les tentatives d'immunisation faites avec des toxines atténuées sont les premières en date. Nous ne les citons qu'en seconde ligne car les essais d'immunisation de l'homme par leur intermédiaire n'ont pas été aussi importants jusqu'à ces derniers temps qu'avec les mélanges toxine-antitoxine.

C'est Frankel, en 1890, qui immunisa le premier des animaux avec de la toxine diphtérique chauffée à 65, 70 degrés.

Behring fit une tentative dans le même sens avec le trichlorure d'iode.

Après les travaux de Roux et Vaillard sur la toxine tétanique, Roux et Martin atténuèrent la toxine diphtérique destinée à l'immunisation des chevaux, avec la liqueur de Gram.

L'atténuation de la toxine par le formol apparaît pour la première fois en 1907 avec Anderson. Il

mettait une solution de formol de 3 à 5% en contact pendant quelques heures avec la toxine et la rendait ainsi avirulente pour le cobaye.

C'est Lœwenstein en 1909 qui approcha peut-être le plus près du but. Il opérait sur la toxine tétanique qu'il traitait par le formol et la lumière diffuse. Il parvint ainsi après injection de 5 centimètres cubes de cette toxine atténuée à protéger le cobaye contre 50.000 doses mortelles de toxine tétanique. Ses expériences sur la toxine diphtérique furent moins heureuses.

Le dernier essai de vaccin antidiphtérique par toxine modifiée est dû à Larson. Cet auteur emploie comme agent modificateur le ricinoléate de soude. Mais, il semble que l'atténuation obtenue puisse être réversible d'où un gros risque à courir avec ce produit.

Mais les agents physiques ou chimiques n'atténuaient pas le seul pouvoir toxique, mais aussi le pouvoir immunisant des toxines soumises à leur action. En l'absence d'un contrôle précis, indiquant le moment où l'atténuation ayant détruit le pouvoir toxique commençait à atteindre le pouvoir immunisant, il devenait impossible d'employer ces toxines atténuées dans la vaccination humaine. Ramon appliquant la méthode de floculation à l'étude des toxines atténuées, allait pouvoir se rendre compte de l'action des agents physiques et chimiques sur le pouvoir antigène des toxines et bientôt nous donner l'anatoxine.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

L'anatoxine de Ramon rentre dans la catégorie des vaccins où la toxine diphtérique est atténuée ou rendue atoxique par des agents physiques ou chimiques seuls ou associés. Résultant de l'action mélangée du formol et de la chaleur sur la toxine diphtérique, elle constitue un produit nouveau qui, selon la définition de Ramon : « possède toute la valeur floculante de la toxine diphtérique d'où il est issu, se montre d'une parfaite inocuité vis-à-vis des animaux d'expériences et est enfin capable d'engendrer l'immunité et la production d'antitoxine spécifique (1). »

Il ne nous est pas possible de rapporter dans le détail toutes les étapes de la découverte de Ramon. Qu'il nous suffise de dire qu'ayant dès le début de ses expériences tenté d'immuniser de petits animaux de laboratoire il réussit pleinement : un certain nombre de cobayes ayant reçu sous la peau 1 centimètre

1. Glenny et Hopkins ont cherché à modifier l'anatoxine type de Ramon, en laissant subsister une légère toxicité. Par ce procédé le plus grand des avantages de l'anatoxine qui est son inocuité absolue est perdu. Les essais d'immunisation opérés avec cette dernière préparation n'ont d'ailleurs pas donné les résultats obtenus directement avec l'anatoxine type.

cube d'anatoxine résistaient quinze à dix-huit jours après cette inoculation à plusieurs doses mortelles de toxine et après un mois à 50 et même 100 doses. Une seconde injection de 1 centimètre cube d'anatoxine pratiquée à ce moment renforce davantage encore l'immunité de ces animaux qui dix jours après cette seconde inoculation résistent à plusieurs milliers de doses mortelles. Parallèlement Ramon injectant de l'anatoxine à des chevaux leur conférait rapidement un pouvoir antitoxique fort élevé.

Ces résultats obtenus par Ramon chez le cobaye et le cheval autorisaient l'emploi de l'anatoxine diphtérique chez l'homme.

C'est à l'hôpital Pasteur, dans le service de notre maître M. le Dr Louis Martin, et sous sa direction que furent réalisés les premiers essais d'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine par MM. Darré, Loiseau et Laffaille.

MM. Darré, Loiseau et Laffaille mirent rapidement en évidence chez les sujets immunisés la valeur antigène de l'anatoxine en employant la méthode de Römer qui leur permit d'évaluer en unités d'Erlich le pouvoir antitoxique du sérum des sujets immunisés mettant ainsi en évidence la valeur antigène de l'anatoxine.

La production d'antitoxine fut très rapide : chez un des sujets observés, 1/10 d'unité avant vaccination et plus de 4 unités huit jours après injection de 5 centimètres cubes d'anatoxine. Chez un autre 1/10 d'unité avant vaccination et plus de 10 unités,

huit jours après deux injections d'anatoxine espacées d'une semaine ; chez deux autres sujets ayant moins de 1/10 d'unité avant la vaccination l'un monte à 2 unités huit jours après l'inoculation de 1 centimètre cube d'anatoxine et l'autre à 5 unités, sept jours après l'injection de 0,5 centimètre cube d'anatoxine.

Chez les vaccinés ayant une réaction de Schick négative avant vaccination (c'est-à-dire ayant déjà un commencement d'immunité), la production d'antitoxine, fut très forte, elle atteint 50 unités en un mois chez un des sujets.

Chez quelques malades observés à l'hôpital Pasteur la disparition de la réaction de Schick après vaccination fut également constatée.

La valeur antigène de l'anatoxine, déjà bien établie par les constatations de Ramon chez les cobayes et les chevaux, ressortait très nettement de ces premiers essais d'immunisation antidiphtérique chez l'homme, que mettaient en évidence l'augmentation du pouvoir antitoxique du sérum des vaccinés et la disparition de la réaction de Schick ; après ces essais il devenait nécessaire, pour se rapprocher de la pratique médicale, de vacciner un grand nombre d'enfants, c'est ce qui fut fait dans le service des enfants arriérés du Dr Roubinovitch à Bicêtre et à la fondation Vallée, par MM. Loiseau et Laffaille.

La réaction de Schick fut pratiquée chez tous les enfants, et seuls les enfants à réaction positive furent vaccinés, 130 enfants reçurent une première

injection de 5 centimètres cubes d'anatoxine, quinze à trente jours après cette première injection une nouvelle intra-dermo-réaction à la toxine diphtérique permit de constater que 49 enfants étaient vaccinés par cette seule vaccination (37 %). Suffisante chez certains, elle était insuffisante chez environ deux tiers des sujets ; une deuxième vaccination avec 1 centimètre cube d'anatoxine pratiquée quinze à vingt jours après la première immunisation donna 83,7 % de vaccinés ; une troisième injection de 1 centimètre cube pratiquée quinze jours après la deuxième chez les sujets ayant encore une réaction de Schick positive, plus ou moins atténuée chez beaucoup, donna dans l'ensemble une proportion de 98,8 % de vaccinés.

De même chez 48 adultes, M. Zoeller en pratiquant 3 vaccinations de 0 cmc. 5, 1 centimètre cube et 1 cmc. 5 d'anatoxine a obtenu en six semaines une vaccination complète de tous les sujets.

MM. Lereboullet et Joannon qui ont soumis à la vaccination antidiphtérique une centaine d'enfants, en traitement à l'hôpital d'Antony pour affections ostéo-articulaires tuberculeuses, ont vu la réaction de Schick devenir chez ces sujets rapidement négative.

Récemment, une réaction de Schick de contrôle a pu être pratiquée chez 46 enfants vaccinés en 1924, par MM. Roubinovitch, Loiseau, Laffaille. Sur 23 enfants à Schick positif, l'immunité obtenue par une seule injection de 0,5 centimètre cube d'anatoxine

persiste chez 17 après dix-neuf à vingt-cinq mois ; chez 6 enfants l'immunité a fléchi pendant ce même temps montrant qu'une vaccination unique avec 0,5 centimètre cube d'anatoxine, suffisante chez certains, est insuffisante chez d'autres pour obtenir une immunité de longue durée. Chez 17 enfants à Schick positif, l'immunité obtenue par deux injections d'anatoxine (0 cmc. 5 et 1 cmc.), persiste chez tous les sujets examinés après vingt-trois, vingt-quatre mois chez 10 enfants, après douze, dix-neuf mois chez 7 enfants.

Nous venons de le voir, l'immunisation antidiphtérique de l'homme par l'anatoxine est une chose réalisée, qui a résisté à l'épreuve du temps. La réaction de Schick, le dosage du pouvoir antitoxique du sujet immunisé, constituent un critérium d'ordre expérimental, qui assurément est de très grande valeur, mais qui ne suffit pas à juger une méthode.

Un critérium d'ordre épidémiologique manquait. En un mot, il fallait, au cours d'une épidémie de diphtérie, montrer que la vaccination par l'anatoxine était capable d'entraver ou d'enrayer cette épidémie.

Zoeller le premier eut le mérite d'apporter une contribution intéressante au rôle prophylactique de l'anatoxine que nous nous sommes proposé d'étudier plus particulièrement dans ce travail.

CHAPITRE III

LA VACCINATION EN MILIEU ÉPIDÉMIQUE PAR L'ANATOXINE

Zoeller au cours d'une épidémie de diphtérie sérieuse qui sévit sur la garnison de Mayence au cours de l'été 1924, eut l'occasion de faire la preuve de la valeur immunisante de l'anatoxine. Voici rapportés d'après cet auteur ces faits intéressants.

« Les unités étaient inégalement atteintes, certains Régiments étaient profondément infectés. C'est ainsi qu'au 6e Cuirassiers l'indice épidémique mensuel était de 5,50 pour le mois de juillet. Nous donnons le nom d'indice épidémique à la proportion des cas mensuels de diphtérie par rapport à l'effectif. Au 5e cuirassiers, il était de 5,08 à la même époque.

« En revanche, d'autres régiments étaient moins sévèrement atteints : Ne Génie ; 0,79 ; Ne d'artillerie : 0,76.

« ... Nous avons entrepris dans différentes unités une série de vaccinations antidiphtériques sur des volontaires. Nous avons tout d'abord fait subir à chaque sujet, d'une part la réaction de Schick et d'autre part l'anatoxi-réaction, réaction allergique,

que nous avons décrite et interprétée dans diverses publications. Cette réaction est une intra-dermo-réaction faite à l'aide de l'anatoxine diluée ; elle révèle chez certains sujets une sensibilisation aux protéines diphtérique ; nous avons voulu voir en elle le témoin d'un contact antérieur de ces sujets avec le bacille de Loeffler.

« Les sujets à Schick négatif n'ont pas été retenus Les réceptifs ont reçu entre le 15 et le 18 août 1/2 centimètre cube d'anatoxine en injection sous-cutanée.

« Sur 412 volontaires, 143 sujets subirent la première inoculation, 4 sujets réceptifs qui avaient présenté au bras gauche une anatoxi-réaction plus accentuée que leurs camarades n'ont pas été inoculés...

« Quinze jours après la première inoculation, dans les premiers jours du mois de septembre, fut pratiquée une seconde injection ; tous les sujets ne furent pas réinoculés. Le nombre de ceux qui reçurent la seconde injection fut de 102. Aucune réaction locale ni générale ne marqua cette réinoculation.

« A la date du 4 novembre soit deux mois et demi après le début des injections préventives les résultats de la vaccination sont les suivants : aucun cas de diphtérie n'a été constaté parmi les 102 sujets qui ont reçu deux inoculations d'anatoxine ; un cas de diphtérie fut noté le 30 septembre chez un sujet qui n'avait reçu que la première inoculation ; encore

ce cas fut-il bénin. Il s'est présenté comme une simple angine rouge sans exsudat, sans fièvre, la présence de bacilles diphériques du type court fut révélée par l'examen bactériologique. Le malade ne reçut qu'une seule injection de sérum thérapeutique, elle fut pratiquée systématiquement à l'entrée dans le service des angines suspectes.

En revanche 108 sujets non vaccinés furent hospitalisés au service des contagieux entre le 1er septembre et le 1er novembre.

Si, d'après les données qu'a fournies l'épreuve préalable de la réaction de Schick, on évalue la proportion des sujets réceptifs et celle des cas de diphtérie confirmée dans les unités contaminées, on obtient le tableau suivant :

Non vaccinés :

6e Cuirassiers..	209 réceptifs	donnent	7 cas, soit : 3,34 o/o
4e —	249 —	donnent	6 cas, soit : 2,40 o/o
Artillerie.....	510 —	donnent	22 cas, soit : 4,31 o/o
Génie.....	443 —	donnent	13 cas, soit : 2,03 o/o

Vaccinés :

41 en une seule injection.	1 cas, 2,04 o/o	0,69 o/o
102 en deux injections....	0 — —	pour les 143 cas

Il suffit de comparer ces chiffres rapportés par Zoeller pour se rendre compte du rôle vaccinant de l'anatoxine.

Cependant, ces faits restaient isolés et l'on pouvait se demander s'il ne s'agissait pas en l'occurence d'une simple coincidence. Mais, à mesure que se répandait l'emploi de l'anatoxine, des résultats tout

aussi probants allaient bientôt être publiés, apportant au rôle prophylactique de l'anatoxine en milieu épidémique une contribution décisive. Et nous devons nous réjouir que de très nombreux médecin n'aient pas hésité à recourir à cette méthode de vaccination nouvelle lorsqu'ils se sont trouvés en présence d'épidémie de diphtérie affectant des collectivités dont ils assuraient la surveillance médicale.

Ce sont ces essais, contrôlés pour la plupart par l'Institut Pasteur, que nous allons rapporter, d'après les communications faites à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, par MM. Louis Martin, G. Loiseau et A. Lafaille, nous proposant après les avoir exposés d'en tirer les conclusions pratiques qu'ils comportent.

C'est le Dr Bertrand, médecin de l'asile Cesarevitch Alexis au Pecq, qui, le premier, apporta en faveur de l'application de leur méthode nouvelle de prophylaxie de la diphtérie en période épidémique une observation ayant toute la valeur d'une expérience.

Il s'était produit à l'asile Cesarevitch Alexis une épidémie de diphtérie dont les progrès avaient été enrayés par l'anatoxine.

L'épidémie arrêtée, le Dr Bertrand n'en continue pas moins à vacciner systématiquement tous les nouveaux arrivants par deux injections d'anatoxine. C'est ainsi que du 23 novembre 1924 au mois d'août 1925, aucun cas nouveau d'angine diphtérique ne se déclara. Or, à ce moment, un enfant de huit ans, qui ne devait rester à l'asile que quinze jours, n'est pas *vacciné par l'anatoxine* : sept jours après son entrée,

il présente une angine diphtérique contrôlée par l'examen bactériologique. Or, le dernier cas d'angine dans ce milieu contaminé, où il était manifestement facile de contracter la diphtérie, remontait à novembre 1924.

Ce fait constituait une preuve patente de la réalité de l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine en milieu contaminé. Aucun des sujets vaccinés ne contracta la diphtérie, un seul sujet n'est pas vacciné, sept jours après son entrée il est atteint.

La preuve se trouvait donc faite de la valeur prophylactique de l'anatoxine diphtérique en milieu épidémique. Aussi devant ces résultats qui venaient corroborer ceux obtenus par Zoeller à Mayence, tous les médecins qui firent appel à l'Institut Pasteur furent-ils vivement encouragés à employer cette nouvelle méthode de prophylaxie. Nous l'avons dit déjà, toutes ces tentatives furent suivies de près. La vaccination par l'anatoxine fut ainsi appliquée dans différents milieux :

Milieux scolaires, internats, externats,

Préventoriums et sanatoriums,

qui offraient un champ d'expérience et de contrôle présentant toute les garanties requises par une observation précise et impartiale.

I. —Immunisation dans les milieux scolaires.

MM. Louis Martin, G. Loiseau A. Laffaille suivirent de près les résultats de la vaccination dans trois écoles :

1° *Ecole de la rue R...,à Paris.* —Le 16 novembre 1925, un premier cas d'angine diphtérique provenant de cette école est amené à l'hôpital Pasteur. Sur les conseils du Dr Villeprand, médecin de l'école, la Supérieure de cet établissement qui groupe plus de 250 enfants (externat, internat et ateliers) demande la conduite à tenir pour préserver cette collectivité d'une épidémie menaçante car il y a de nombreux cas dans le quartier. La vaccination par l'anatoxine de Ramon est aussitôt mise en œuvre.

Les séances de vaccination commencèrent le 20 novembre. Comme le but à atteindre était une immunisation la plus rapide possible, on décida de ne pas pratiquer de réaction de Schick ; 234 enfants reçurent lors de la première séance 1/2 centimètre cube d'anatoxine, 20 autres enfants absents à cette première vaccination reçurent la même dose quelques jours plus tard ;254 enfants en tout furent donc vaccinées. La deuxième séance de vaccination, pratiquée à la dose de 1 centimètre cube d'anatoxine, fut faite 3 semaines plus tard, exactement le 11 décembre. La troisième injection fut faite le 6 janvier 1926,seules les enfants de la classe enfantine et des cinq premières classes reçurent 1 cmc. 1/2 d'anatoxine, il y eut ainsi 124 sujetsseulement tous âgés de moins de 12 ans qui reçurent 3 piqûres. Pour les fillettes du cours supérieur et des ateliers âgées de 12 à 19 ans on ne pratiqua pas de troisième injection, mais quinze jours après la deuxième injection

on les éprouva à la réaction de Schick, sur 67 sujets éprouvés 7 présentaient des réactions positives, ce qui donne 89 % de vaccinées après seulement 2 injections.

En résumé sur 255 enfants vaccinées, 20 n'ont reçu qu'une seule injection, 84 ont reçu deux injections, chez 65 la réaction de Schick a été négative après cette deuxième injection ;151 ont reçu 3 injections. Il y a eu 14 oppositions des parents.

Depuis la fin des vaccinations au début de janvier 1926,jusqu'à ce jour,il n'y a pas eu de nouveaux cas d'angine diphtérique.

2° *Ecole libre de l'avenue V. H..., à Paris, asile et externat de 160 enfants environ.* — Au début du mois de novembre 1925, de nombreux cas de diphtérie furent constatés chez les jeunes élèves de cette institution ; le premier cas remontait au 3 novembre ; deuxième et troisième cas les 7 et 9 novembre ; quatrième et cinquième cas les 19 et 20 novembre ; sixième et septième cas le 28 novembre chez des enfants décédés en quatre, cinq jours ; huitième et neuvième cas le 30 novembre.

Ces cas étant survenus à domicile, le médecin de l'Ecole (Dr Perchepied) ne fut que tardivement prévenu, de même que la Directrice de l'Institution, de la nature et de la gravité de cette épidémie. Justement ému, il vint aussitôt demander à l'Institut Pasteur s'il ne serait pas possible d'essayer d'enrayer l'épidémie par la vaccination.

Les circonstances pressaient, il n'y avait pas de

temps à perdre, on procéda encore à la vaccination sans réaction de Schick préalable.

On injecta ainsi pour la première fois, le 8 décembre, 98 sujets, et le 18 décembre, 24 sujets absents lors de la première séance. Les familles de 11 enfants refusèrent la vaccination, l'examen des gorges de ces derniers révéla un porteur de germes qui fut éloigné de l'école et qui devait venir spontanément se faire vacciner à l'hôpital Pasteur quelques jours plus tard.

Le 10e cas d'angine se présenta d'ailleurs, le jour de la première injection. Une enfant de 12 ans nous fut présentée comme ayant mal à la gorge depuis la veille. On observait une rougeur marquée des amygdales et de la luette, la gorge fut ensemencée et l'enfant évacuée sur l'hôpital Saint-Joseph, où la culture de bacilles diphtériques était positive le lendemain matin.

Le 11e et dernier cas d'angine diphtérique se déclara le 11 décembre chez une enfant absente lors de la première vaccination.

L'organisation des séances de vaccination fut compliquée. Elles durent être multipliées en raison des absents pour maladie et de la saison particulièrement rigoureuse : nous en donnons ci-dessous le tableau à peu près complet :

	1re VACCINATION	2e VACCINATION	3e VACCINATION
8 décembre.	98	»	»
18 décembre.	24	»	»
23 décembre.	4	87	»
13 janvier.	2	26	78
4 février.	1	3	17
	129	116	95

La Directrice, les Maîtresses de l'Ecole et les femmes de service ont été éprouvées par la réaction de Schick qui fut positive dans 8 cas sur 14. Sept ont été vaccinées.

En tout sur 169 enfants, il y eut 11 oppositions des familles, 29 absents, 129 vaccinés dont 14 ont reçu une injection, 15 deux injections et 95 trois injections.

Au cours de toutes ces injections, il y eut une seule réaction fébrile importante à la suite de l'injection de 0,5 centimètre cube d'anatoxine. L'enfant qui avait 29 mois avait été vaccinée en même temps que ses trois frères qui eux ne présentèrent rien d'anormal. Le médecin de la famille ne trouva aucune autre raison que la vaccination, ni du côté de l'appareil digestif, ni du côté de l'appareil respiratoire pour expliquer cette température.

3° *Ecole primaire départementale de Vitry-sur-Seine.* — Nous avons vu que les premiers essais de vaccination antidiphtérique par l'anatoxine en milieu non contaminé avaient été pratiqués avec succès à l'Institut des Sourds-Muets d'Asnières par Roubinovitch, Loiseau, Laffaille. Entre temps cette vaccination avait été appliquée également à l'Orphelinat

Prévost de Cempuis (Oise). Devant le succès de ces interventions l'administration préfectorale de la Seine demanda d'immuniser contre la diphtérie les 429 enfants de l'école primaire départementale de Vitry-sur-Seine.

Cette vaccination constitue l'expérience la plus probante car elle a été continuée sans interruption jusqu'à ce jour sur tous les entrants. Quelques incidents survenus en cours de vaccination prennent la valeur de véritables expériences et viennent affirmer la réalité du pouvoir vaccinant de l'anatoxine en milieu épidémique.

Comme au moment où la vaccination fut entreprise il n'y avait pas eu de cas récent de diphtérie, on décida de pratiquer préalablement la réaction de Schik. Elle fut réalisée le 20 janvier 1926 sur les élèves des sept premières classes et le 1er février sur les élèves de la huitième à la douzième classe.

Le milieu était cependant déjà contaminé. Entre le premier Schick (20 janvier) et la lecture de la réaction (26 janvier) deux enfants : C... et B..., étaient évacués sur l'hôpital des Enfants-Malades, l'un le 21 janvier pour coryza diphtérique, l'autre le 25 janvier pour angine diphtérique, tous deux avaient une réaction de Schick positive.

Sur 429 élèves, il y eut 16 oppositions des familles (3,7 p. 100), 4 absents et 409 éprouvés par l'intra dermo-réaction à la toxine diphtérique. Il y eut sur ce nombre 137 réactions positives (32,6 p. 100). Ces derniers seuls furent vaccinés.

La première vaccination avec 0,5 centimètre cube d'anatoxine eut lieu les 26 janvier et 9 février pour 145 sujets (137 réactions positives et 8 non éprouvés) ; la deuxième vaccination avec 1 centimètre cube d'anatoxine fut pratiquée le 23 février (28 jours après la première pour les sept premières classes et 14 jours après pour la huitième à la douzième classes) chez 143 enfants (1 opposition et 1 absent.)

C'est à ce moment que fut tentée, pour essayer d'obtenir une immunisation plus rapide, une modalité d'injection autre que celle adoptée jusqu'alors.

C'est ainsi que pour la troisième vaccination on essaya pour une partie des enfants (la moitié des élèves de chaque classe pour égaliser les variations dues à l'âge) de réduire l'intervalle entre la deuxième et la troisième injection à huit jours, ainsi, la moitié environ des sujets ont été vaccinés à trois injections d'anatoxine en vingt et un jours.

Cette pratique, ne semble pas recommandable ; en effet, les enfants ayant reçu la troisième injection d'anatoxine huit jours après la deuxième, n'ont fourni que 89,5 % de vaccinés, tandis que les enfants inoculés pour la troisième fois quinze jours après la deuxième vaccination ont donné près de 97 % d'immunisés comme le démontre le tableau ci-dessous :

Troisième injection d'anatoxine		
	1re série 8 jours après la 2e vaccination	2e série 15 jours après la 2e vaccination
Nombre de vaccinés	74	67
Absents à la réaction de Schick.	7	2
Résultats de la réaction de Schick		
	21 jours après la 3e vaccination	14 jours après la 3e vaccination
Positive	7	2
Négative	60	64
Pourcentage des vaccinés		
	89,55 p. 100	96,96 p. 100

Incidents survenus au cours des vaccinations en milieu épidémique.

1° *Ecole de la rue R... à Paris.* — Dix jours après le début des vaccinations, une fillette de six ans qui a reçu seulement 1/2 centimètre cube d'anatoxine est atteinte d'angine diphtérique. L'angine très légère a une évolution bénigne et guérit avec une dose minime de sérum.

2° *Ecole de l'avenue V. H. à Paris.* — Un seul cas d'angine diphtérique se produisit dans cette école. Il survint trois jours après la première vaccination chez une enfant qui n'avait d'ailleurs pas été vaccinée.

3° *Ecole primaire départementale de Vitry-sur-Seine.* — Les incidents y ont été plus nombreux, plus instructifs, aussi voici résumées les observations recueillies dans ce milieu depuis le début de la vaccination.

a) D..., vacciné une seule fois (0 cmc. 5, d'anatoxine reçu le 26 janvier) le 11 février se déclare une angine rouge qui en reste là, l'enfant porteur de germes est hospitalisé aux Enfants-Malades.

b) T... (Raymond), vacciné deux fois (0 cmc. 5 et 1 cmc. d'anatoxine les 9 et 23 février) cet enfant a présenté une angine diphtérique *à fausses membranes* et a été traité aux Enfants-Malades.

c)M..., vacciné trois fois (0 cmc.5, 1 cmc., 1 cmc. d'anatoxine les 9 février, 23 février et 3 mars) le 10 mars, gorge rouge, hospitalisé à l'hôpital Pasteur, culture positive, réaction de Schick légère, *pas de sérum antidiphtérique* : guérison.

d) L..., vacciné trois fois (0 cmc. 5, 1 cmc., 1 cmc. d'anatoxine les 26 janvier, 23 février et 3 mars) angine herpétique avec gorge rouge le 14 mars, hospitalisé à l'hôpital Saint-Joseph, le 15 mars, culture de la gorge positive, 20 centimètres cubes de sérum antidiphtérique le 16 mars. Réaction de Schick négative le 27 avril.

e) H..., vacciné trois fois (0 cmc. 5, 1 cmc., 1 cmc. d'anatoxine les 26 janvier, 23 février, 3 mars) hospitalisé à l'hôpital Pasteur le 26 mars : amygdales anfractueuses, rouges, point blanc jaunâtre à la base de l'amygdale droite, culture positive, *pas de sérum antidiphtérique* : guérison.

Parmi tous les cas signalés, un seul de ces enfants (T... Raymond), après deux injections d'anatoxine, a fait une angine à fausses membranes et cette angine aurait peut-être guéri sans injection de sérum, comme le montre l'observation que nous rapportons plus loin.

Les quatre autres cas d'angines prêtent à discussion, là il n'y a pas eu de fausses membranes, seulement des gorges rouges et ce sont peut-être tout simplement des incidents banaux chez des sujets porteurs de germes. Dans deux de ces cas M... et H... *les bacilles qui possédaient toute leur virulence*, puisqu'ils ont tué le cobaye en trente-six heures, s'en sont tenus à produire des lésions banales et ceci sans qu'on ait fait de sérum antidiphtérique aux deux sujets. D'ailleurs, les phénomènes pathologiques observés chez ces deux malades et chez un troisième L... n'ont frappé que des enfants qui avaient été vaccinés en *trois injections pratiquées dans le délai modifié de vingt et un jours.*

Quelques autres cas d'angine, après ou en cours de vaccination, nous ont été signalés par le Dr Bertrand : angine blanche chez une enfant de cinq ans vaccinée deux mois auparavant par deux injections seulement d'anatoxine, angine extrêmement bénigne guérie en vingt-quatre heures avec 20 centimètres cubes de sérum antidiphtérique ; par le Dr Vaillant, inspecteur départemental d'hygiène du Pas-de-Calais : angine à fausse membrane chez un enfant de cinq ans ayant reçu deux injections d'anatoxine,

examen bactériologique positif, guérison rapide sans incidents après 3 injections de 10 centimètres cubes de sérum antidiphtérique de deux en deux jours.

L'observation détaillée suivante, observée au cours d'une vaccination antidiphtérique pratiquée dans une école d'infirmières visiteuses est des plus intéressantes.

Cinq jours après la deuxième vaccination par l'anatoxine, le 22 février 1926, Mlle Yvonne C..., se plaint de mal de gorge, avec dysphagie légère : la Directrice de l'Ecole pratique un ensemencement ; il existe quelques points blancs isolés sur l'amygdale droite, le soir la température est de 40 degrés. Le 23 février, la température est de 39 degrés le matin, 37°8 le soir ; une fausse membrane est constituée sur l'amygdale droite ; la culture sur sérum ensemencée la veille montre de nombreux bacilles diphtériques ; la malade entre à l'hôpital Pasteur ; à son entrée elle présente de grosses amygdales rouges, au pôle inférieur de l'amygdale droite, une fausse membrane de la dimension d'une pièce de un franc, pas de ganglions, température le soir 38°5. Nous sommes frappé par l'aspect de la fausse membrane qui rappelle les fausses membranes blanches, soulevées, entourées d'un liseré rouge que l'on observe dans les angines traitées par le sérum antidiphtérique au moment où celles-ci vont se détacher, la luette participe à la rougeur que l'on observe autour de la fausse membrane ; devant cette évolution rapide nous nous abstenons de toute intervention thérapeutique. Le lendemain 25 février la fausse membrane est complètement tombée. La température est normale, la réaction de Schick pratiquée le 25 février est légèrement positive et

suivie de pigmentation. Quinze jours plus tard la malade quittait l'hôpital ne présentant plus de bacilles diphtériques, à aucun moment depuis son départ de l'hôpital, elle n'a présenté de phénomènes de paralysie.

Réactions observées au cours des vaccinations pratiquées en milieu épidémique.

Mais cette méthode de vaccination peut-elle être appliquée sans danger dans tous les cas ? Est-on en droit de vacciner une collectivité dès une première menace d'épidémie, sans précautions spéciales, sans craintes d'accidents. Pour nous la question est jugée, la vaccination par l'anatoxine est inoffensive et, comme nous allons le voir, les réactions observées ne sauraient en aucun cas être retenues comme contre-indication formelle. C'est ainsi que :

1° A l'école de la rue R... à Paris après la première vaccination qui porta sur 233 sujets, il y eut 15 réactions moyennes avec fièvre de 38 degrés à 38°7 et 6 réactions fortes avec fièvre de 39 degrés à 39°6 (2,5 p. 100) ; au total : 21 réactions (9 p. 100).

2° A l'école primaire départementale de Vitry-sur-Seine :

a) Après la première vaccination, 8 réactions sur 145 vaccinés (5,5 %) dont 5 réactions fortes (3, 4 %) avec fièvre de 39°2 à 39°6 chez 4 enfants, et 40°2 chez 1 enfant au maxima et descente en lysis en quatre jours ; 3 réactions moyennes avec fièvre de 38°1 à 38°6 au maxima et descente en lysis en deux à trois jours.

b) Après la deuxième vaccination : 24 réactions sur 143 vaccinés (16,7 %) dont 6 réactions fortes (4,1 %) chez des enfants ayant déjà réagi à la première injection avec une température de 39° 1 à 39°8 et 40°1 et chute en lysis en trois à quatre jours, 13 réactions moyennes (9, 1 %) chez des sujets n'ayant pas réagi à la première injection avec température de 38°1 à 38°8 et chute en deux à trois jours et 5 réactions faibles avec température de 37°5 à 37°8.

c) Après la troisième vaccination : 5 réactions sur les 143 vaccinés (3,4 %) dont une réaction moyenne à 38°1 et chute en trois jours chez un sujet ayant réagi aux deux autres injections, et 4 réactions faibles à 37°6 et chute en trois jours dont deux chez des sujets ayant réagi précédemment.

Les réactions fortes, nous considérons comme telles les réactions qui ont donné lieu à des températures supérieures à 39 degrés, sont donc survenues dans 4,1 % des cas au maximum. Nous pouvons affirmer, d'après l'expérience acquise au cours des séries de vaccinations faites depuis, que c'est là le pourcentage de réaction forte le plus élevé que nous ayons jamais eu à contrôler. La plupart du temps on n'observe que des réactions moyennes calculées entre 38 degrés et 39 degrés, et des réactions bénignes calculées entre 37°4 et 38 degrés. De toute façon, jamais nous n'avons eu à observer d'accidents, même dans les réactions dites fortes tout se termine rapidement en trois ou quatre jours au maximum.

Nous n'avons jamais atteint le chiffre de 30 % de réactions, cité par MM. P. Lereboullet, Boulanger-Pillet et Gournay.

Quant aux réactions locales caractérisées par un petit placard rouge, douloureux, œdématié au point d'inoculation, elles sont insignifiantes et rares. Elles s'apparentent à la réaction provoquée par l'anatoxi-réaction de Zoeller.

MM. Darré, Loiseau et Laffaille ont d'ailleurs établi que les sujets qui présentent des réactions sont de préférence les convalescents de diphtérie. Mais c'est surtout l'âge des sujets qui influe sur la fréquence des réactions : avant deux ans, pas de réactions ; de 2 à 6 ans : réactions rares et minimes. Après 6 ans réactions d'autant plus fortes et d'autant plus nombreuses que le sujet est plus âgé.

Hors le cas d'épidémie, vaccination des sujets jusqu'à 6 ans sans réaction de Schick préalable, vaccination à partir de 6 ans et surtout chez les adultes seulement après réaction de Schick positive. Mais, il faut bien savoir qu'en milieu contaminé, là où il faut agir vite, il n'est pas permis d'hésiter : *on doit vacciner enfants et adultes sans crainte, aucun accident grave n'étant à redouter.*

II. — Immunisation dans les préventoriums et sanatoriums.

Nous venons de voir que la prophylaxie de la diphtérie par l'anatoxine était possible dans les

milieux scolaires. Elle se montre d'une parfaite innocuité et ses résultats se sont montrés tels que cette méthode, à condition d'être rigoureusement accompagnée d'une surveillance médicale stricte et sévère, mérite de passer dans la pratique courante. Mais il est des collectivités, autres que les milieux scolaires, où l'effectif se trouve constitué par des sujets à l'état de santé précaire qui ne sauraient offrir à toute intervention médicale une sorte de passivité relative, nous voulons parler des préventoriums et sanatoriums où se trouvent hospitalisés des enfants et adultes qui, du fait des lésions pathologiques qu'ils présentent, pourraient réagir de façon grave à la vaccination la rendant de ce fait impossible. La question méritait d'être résolue, car nombreuses sont les épidémies de diphtérie particulièrement graves signalées dans ces établissements dont certains peuvent même être considérés comme des foyers permanents de diphtérie. Ici encore, grâce à l'intelligente et bienveillante bonne volonté de nombreux médecins de préventoriums ou sanatoriums, la vaccination par l'anatoxine a pu être pratiquée et nous allons maintenant rapporter les observations recueillies.

1° *Préventorium de Canteleu.* — C'est à Canteleu (Seine-Inférieure) qu'ont eu lieu les premiers essais d'immunisation antidiphtérique des enfants d'un préventorium. Nous rappellerons brièvement ce cas. A la suite d'une angine diphtérique tous les entrants à réaction de Schick positive furent immunisés. Du

juin 1925 au 20 janvier 1926 il y eut 140 entrants, dont 83 avaient une réaction de Schick positive, 57 reçurent 2 injections après lesquelles ils étaient immunisés, 26 reçurent une troisième injection; 25 ont été revus sur lesquels 22 étaient immunisés, soit 79 immunisés après 3 injections sur 82 enfants examinés, ce qui donne un pourcentage de 95,18 % de sujets vaccinés ;

2° *Sanatorium marin de Banyuls-sur-Mer.* — A la suite d'un convoi d'entrants, en mai 1925, une épidémie de diphtérie, se déclarait parmi eux et gagnait les hospitalisés du sanatorium marin de Banyuls-sur-Mer.

Les vaccinations par l'anatoxine furent commencées le 5 juillet après le sixième cas d'angine diphtérique alors qu'il y avait déjà eu un décès par angine. Les trois vaccinations portèrent sur 223 enfants et furent terminées le 20 août, sans qu'il se soit produit un seul cas d'angine depuis le commencement de la vaccination.

Comme seules réactions, dans ce milieu particulièrement sensible, il y eut chez 12 enfants un peu de rougeur et de gonflement au point d'inoculation accompagnés d'une élévation de température qui ne dépassa pas 39 degrés et dura deux à trois jours ;

3° *Sanatorium marin de Saint-Trojan.* — Le médecin de ce sanatorium, le Dr Chabannes, observa au début d'octobre 1925 une série d'angines blanches coïncidant avec des variations brusques de température, puis, quelques jours plus tard, deux angines à

fausses membranes qui succombèrent malgré la sérothérapie à hautes doses. Ultérieurement, on observa encore quelques angines suspectes qui furent immédiatement traitées par le sérum antidiphtérique. C'est à ce moment que le Dr Loiseau se rendit au sanatorium, il trouva les derniers enfants atteints encore isolés, aucun d'entre eux n'était plus porteur de bacilles.

La première injection d'anatoxine eut lieu le 30 octobre 1925, la deuxième le 20 novembre, les injections portèrent sur 303 enfants environ. La réaction de Schick pratiquée en janvier 1926 chez tous les vaccinés ne révéla aucune réaction positive après ces deux seules injections.

Les réactions fortes furent surtout marquées chez les adolescents, les petits enfants en furent indemnes. Ce furent d'ailleurs les sujets les plus suspects au point de vue bacillaire qui présentèrent les plus fortes réactions, certains porteurs d'adénites cervicales en particulier firent une poussée congestive et douloureuse du côté de leurs ganglions sans qu'il y ait eu de suite quelconques à ces réactions.

Depuis ces vaccinations les angines diphtériques, très fréquentes autrefois, dans l'agglomération du sanatorium de Saint-Trojan, n'existent plus. Le Pr Chauffard, Président, et le Conseil d'administration de l'Œuvre des Sanatoriums marins ont décidé que dorénavant tous les enfants réceptifs entrants dans ces établissements seraient immunisés contre la diphtérie par l'anatoxine ;

4° *Sanatorium Minoret à Champrosay (Seine-et-Oise).* — A la suite d'angines blanches chez 8 enfants parmi lesquelles 2 angines diphtériques qui survinrent au début de février 1926, le Dr Thiel, médecin du sanatorium, demanda à l'Institut Pasteur de tenter l'immunisation antidiphtérique de tous les enfants de l'établissement.

Une réaction de Schick préliminaire permit, parmi les 81 malades du préventorium, de déceler 39 sujets réceptifs, soit 48,15 % de l'effectif total éprouvé.

Les vaccinations par l'anatoxine furent aussitôt entreprises. Toutes les malades reçurent une première injection de 0 cmc. 5. Elles furent surveillées de très près et la température fut rigoureusement et régulièrement prise. On observa 7 réactions locales et générales légères, réactions que pour la commodité de la description nous diviserons en :

Réactions fortes	(au-dessus de 39°) : 1.....	2,56 %
— moyennes	(entre 38° et 39°) : 3.....	7,69 %
— faibles	(avoisinant 38°) : 4.....	10,25 %

Pour l'ensemble 17,92 % de réactions, qui ne dépassèrent d'ailleurs pas trois, quatre jours. Par la suite, les médecins traitants ne signalèrent aucune aggravation dans l'état des malades.

Encouragés par ces résultats, les essais furent poursuivis et vingt-cinq jours après la première injection, toutes les malades reçurent une deuxième injection de 1 centimètre cube d'anatoxine. Il y eut six réactions soit 15,38 %.

Réactions fortes : 1..... 2,56 %
— moyennes : 3..... 7,69 %
— faibles : 2..... 5,12 %

Ces réactions furent en tous points identiques aux premières, ne s'accompagnant d'aucune modification anormale dans l'état local ou général des malades.

Quinze jours plus tard avait lieu la troisième et la dernière injection (1 cmc.) nous n'avons plus à cette dernière séance que 5 réactions : 12,82 %.

Réactions moyennes : 3..... 7,69 %
— faibles : 2..... 5,12 %

Donc, sur 39 sujets vaccinés, 7 au total ont présenté des réactions : 5 ont réagi à chacune des 3 injections, une seule aux 2 premières injections et enfin une seule à la première injection.

Le pourcentage de réactions chez ces sujets particulièrement sensibles ne dépassa donc pas 17,92 %. Toutes ces réactions furent passagères et n'influèrent en rien sur l'évolution ultérieure de la maladie. L'exposé des observations des malades ayant réagi au cours de la vaccination mettra ces deux points en évidence.

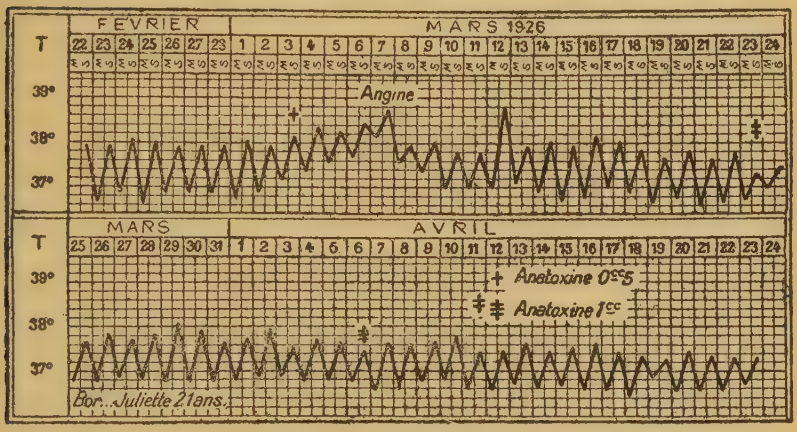
OBSERVATION I

Bor.., Juliette, 21 ans, séjour à Villepinte de septembre 1923 à janvier 1926.

Aux deux sommets surtout à droite, respiration humée.

Examen radioscopique. — Sommet droit légèrement voilé,

s'éclaire cependant en respiration. Les deux hiles présentent de gros ganglions calcifiés d'où s'échappent de longues et fines arborescences se ramifiant au tiers moyen. Sinus libre. Espace rétro-cardiaque clair. Depuis son entrée au préventorium, la malade a de la température : 37 degrés le matin, 37° 9, 38 degrés le soir. La première injection d'anatoxine



n'amène qu'une élévation de température de 2 à 3 dixièmes portant surtout sur la température du matin. A noter que la vaccination a précédé de peu la période menstruelle et a été suivie d'une angine aiguë non diphtérique accompagnée d'une réaction thermique assez élevée.

Les deuxième et troisième injections d'anatoxine n'amenèrent aucune réaction notable et la lecture de la courbe thermique montre que la vaccination n'a nullement entravé l'amélioration de la malade.

OBSERVATION II

Du... Lucienne, 13 ans, entrée au préventorium en janvier 1926.

Aucun signe pulmonaire à l'auscultation, éréthisme cardiaque.

Examen radioscopique. — Image hilaire droite élargie et foncée avec ramifications éventaillées vers le diaphragme, nodule de calcification à la partie moyenne du poumon droit.

Deux réactions faibles à la première et à la deuxième injection (38° et 38°).

OBSERVATION III

Den... Léa, 20 ans, au préventorium depuis un an. Sibilances aux deux bases. A l'examen oto-rhino-laryngologique, cornet inférieur gauche hypertrophié.

Amygdales.

Première injection : réaction forte : 39° 2.

Deuxième et troisième injections : réaction moyenne et faible : 38° 1 et 38°.

OBSERVATION IV

Dillo... Léone, 17 ans. Entrée au préventorium en octobre 1925, convalescente d'une pleurésie sèche droite.

En avant, sous les deux premiers espaces antérieurs : rudesse, sibilances.

Examen radioscopique. — Diminution nette de la transparence du tiers inférieur de la plage pulmonaire droite

(ancienne pleurésie), légères marbrures dans les régions hilaires et au sommet.

Première injection : réaction de moyenne intensité (38° 6).

Deuxième injection : réaction forte à la limite (39°).

Troisième injection : réaction moyenne (38° 2).

Ici encore, la vaccination a été anodine. Elle n'a pas réveillé de lésions relativement récentes, l'état général s'est maintenu excellent.

OBSERVATION V

Barb... Louise, 19 ans. Entrée au préventorium en décembre 1925, venant de Villepinte où elle a séjourné un mois et demi.

Respiration granuleuse sans adventices.

Examen radioscopique. — Opacité notable linéaire de la scissure supérieure droite ; quelques opacités hilaires droites et gauche, sommets clairs.

Première injection : réaction faible (38°).

Deuxième injection : réaction moyenne (38° 8).

Troisième injection : réaction faible (37° 7).

Restent enfin deux malades ne présentant que des lésions insignifiantes :

Bl... Hélène, 15 ans, première, deuxième, troisième injections : réactions moyennes.

Laur... Yvonne, 12 ans, une réaction faible à la première injection et moyenne à la deuxième injection.

Ces observations démontrent que la vaccination antidiphtérique a été complètement inoffensive

même dans le cas où il y a eu réaction. Quel en fut le résultat ? Une réaction de Schick de contrôle fut pratiquée le 20 avril 1926, quinze jours après la troisième et dernière injection. Une malade ayant entre temps quitté le sanatorium 38 vaccinées sur 39 furent soumises à l'épreuve qui donna les résultats suivants :

Réactions de Schick négatives.....	33
— — positives.....	1
— diminuées mais encore visibles..	4

87 % des malades étaient donc vaccinées sans conteste. Ce chiffre apparaît très inférieur à celui qui est habituellement atteint dans la vaccination anti-diphtérique par l'anatoxine où les taux de 95 à 98 % de vaccinés sont courants.

La question du terrain joue certainement ici un rôle de premier plan. Les sujets inoculés étaient débilités, en mauvais état général, certains même convalescents d'affections pulmonaires aiguës récentes. On peut penser que dans ces conditions l'état d'anergie relative de leur organisme n'a répondu qu'avec lenteur à la vaccination, retardant l'immunisation totale.

Comme le font remarquer si justement MM. Martin, Loiseau et Laffaille la comparaison des deux Schick pré et fort vaccinaux, la seconde se montrant atténuée jusqu'à la limite, témoigne de la réaction de l'organisme qui a répondu mais imparfaitement. Ces réactions qui témoignent donc d'une

immunité réelle acquise sont susceptibles de devenir négatives en un temps relativement proche. Elles rentrent dans le cadre des réactions « à sursis » que Lereboullet et Joannon ont vu disparaître quelques semaines après.

Tous ces faits peuvent se passer de commentaires, la vaccination antidiphtérique est parfaitement possible et parfaitement inoffensive en milieux sensibles comme le sont les préventoriums et les sanatoriums.

Les réactions observées ne diffèrent pas de celles constatées chez les sujets sains et jamais la vaccination n'a réveillé de vieilles lésions, aggravé en quoi que ce soit l'état actuel des malades et entravé l'amélioration des sujets vaccinés. Ceux-ci ont profité de leur séjour au sanatorium au même titre que les sujets non soumis à la vaccination.

CHAPITRE IV

De toutes ces observations un premier fait ressort avec évidence : l'efficacité de la vaccination par l'anatoxine en milieux contaminés. En dehors des cas de diphtérie constatés en cours de vaccination, cas sur lesquels nous reviendrons tout à l'heure, la diphtérie a disparu des milieux soumis à la vaccination.

Les enquêtes auxquelles nous nous sommes livré confirment nos affirmations et, dans tous les établissements que nous venons de citer, les nouveaux entrants sont systématiquement soumis à la vaccination par l'anatoxine.

Faudrait-il une preuve de plus pour démontrer l'importance du rôle prophylactique de l'anatoxine que nous la trouverions dans les faits que nous allons rapporter maintenant, faits qui ont la valeur de la plus stricte et la plus rigoureuse expérience de laboratoire.

A l'Ecole départementale de Vitry, l'effectif scolaire fut vacciné au cours des premiers mois de 1926, à l'exception de quelques enfants dont les parents avaient refusé la vaccination. A la rentrée d'octobre 1926, les nouveaux élèves furent soumis à

la vaccination antidiphtérique, à l'exception de deux ou trois enfants qui, se trouvant assez gravement indisposés à l'infirmerie, ne furent pas vaccinés.

Pendant la période des vacances (août-septembre) le Directeur de l'Ecole accepta en subsistance dans son établissement cinq élèves d'une école professionnelle de la ville de Paris qui ne devaient y séjourner que quelques jours.

Un de ces nouveaux pensionnaires, non vacciné, présenta pendant son séjour à l'école une angine diphtérique typique et dû être évacué sur un hôpital spécial. Ce fut le seul cas observé bien que cet enfant ait vécu jusqu'au moment de son hospitalisation en contact permanent avec des élèves de l'école antérieurement vaccinés ou naturellement immunisés.

A la fin du mois d'octobre 1926, alors que nous pratiquions avec le Dr Loiseau les vaccinations des nouveaux entrants, nous fûmes appelés à examiner un jeune enfant qui présentait une angine à fausses membranes. L'examen bactériologique s'étant montré positif, l'enfant fut admis à l'hôpital Pasteur. En compulsant nos fiches nous aperçûmes que cet enfant, qui avait une réaction de Schick positive, n'avait pas été vacciné l'année précédente par suite de l'opposition de sa famille. A quelques jours de là enfin un des nouveaux entrants, qui n'avait pu être vacciné parce que malade, contractait à son tour la diphtérie.

Enfin, un petit élève de l'école maternelle, annexée

à cet établissement, contracte, quelques jours après une première injection d'anatoxine, une angine diphtérique. Cela se passait au moment des fêtes de la Toussaint, l'enfant était dans sa famille, et l'on peut attribuer à un diagnostic tardif l'évolution fatale de cette diphtérie.

De ces faits, nous retiendrons ceci : à la suite d'apports probable du dehors une petite épidémie de diphtérie éclate dans cette école. Sauf dans un cas, sont atteints exclusivement des enfants non soumis à la vaccination. Depuis, on ne signale plus d'angines suspectes.

Il est donc évident que tout s'est passé en présence d'une atteinte diphtérique comme dans une expérience de laboratoire, les témoins seuls ayant été touchés.

La valeur prophylactique de l'anatoxine étant démontrée, comment peut-on l'expliquer ?

Si l'on s'en tient aux observations courantes de vaccination où l'immunisation totale demande pour s'établir un minimum de six semaines, la négativation de la réaction de Schick en étant le contrôle expérimental, on est en droit de se demander comment, dès une première injection, la diphtérie peut s'atténuer et disparaître dans un milieu contaminé. Il y a là, semble-t-il, une discordance qui peut paraître troublante au premier abord.

Nous sommes portés à croire qu'immunité cutanée et immunité humorale ne marchent pas toujours de pair, surtout en milieu épidémique. Les faits

d'angines diphtériques bénignes, survenus au cours de vaccination en milieu contaminé que nous avons rapportés plus haut, angines que nous avons vu guérir sans complication malgré l'absence de tout traitement sérothérapique ou l'emploi de doses de sérum thérapeutiquement insuffisantes normalement, traduisent, la réaction de Schick, s'étant au cours de la maladie toujours montrée positive, que, même après une première injection d'anatoxine, le sujet se trouve déjà en voie d'immunisation, le contact avec le bacille diphtérique intervenant alors pour augmenter la réaction anti-toxique de l'organisme, dans ce cas l'injection d'anatoxine agissant comme injection préparante.

Quoique ce soit, un fait reste patent ; en milieu contaminé l'anatoxine peut et doit enrayer une épidémie. Et ceci d'autant plus que l'innocuité de cette vaccination, même chez des sujets aussi sensibles et délicats que le sont les malades de préventoriums ou de sanatoriums, et la facilité de sa technique, en font une banale opération à la portée de tous les praticiens et sans suites graves à redouter.

Est-ce à dire que cette méthode de vaccination puisse, en l'état actuel de la question être universellement adoptée ? Si, pour notre part, nous croyons à la généralisation de cette méthode, il n'en reste pas moins vrai qu'elle ne pourra être appliquée utilement dans son intérêt, qu'autant qu'elle sera accompagnée d'une surveillance médicale rigoureuse et sévère. Dans les collectivités que nous avons

passées en revue, écoles, internats, externats, préventoriums, sanatoriums, ou un service médical bien organisé fonctionne parfaitement, permettant une surveillance quotidienne de tous les sujets, on ne devra pas hésiter à appliquer la vaccination par l'anatoxine, dès que se fera jour la moindre menace d'épidémie. Nous dirons de même en ce qui concerne la pratique civile, les épidémies familiales, où sera possible une surveillance médicale quotidienne. C'est dire que les exceptions à cette pratique peuvent jusqu'à un certain point se trouver, du moins dans les grandes villes, singulièrement réduites. Ce n'est que lorsqu'il s'agira de familles pauvres, où une surveillance attentive est pratiquement irréalisable, ou chez les nourrissons qui ne sont pas immunisés par l'anatoxine qu'il faudra s'en tenir aux injections préventives de sérum dans la prophylaxie de la diphtérie.

Aussi, en présence d'une épidémie de diphtérie survenant dans une famille ou une collectivité importante, devra-t-on, dès la première manifestation de la maladie, vacciner *immédiatement* tous les membres de la collectivité sous les réserves suivantes (nous avons déjà vu une immunité appréciable s'établir dès la première injection) :

Pour les enfants au-dessous de 15 ans, chez lesquels la pratique de la vaccination a montré que les réactions sont très faibles sinon nulles, on injectera *immédiatement*, pour ne pas perdre de temps 0 cmc. 5 d'anatoxine et la vaccination sera continuée selon les règles établies ;

Au-dessus de 15 ans, et pour les adultes, l'expérience a montré que les réactions sont plus fréquentes et parfois assez violentes. Dans ces conditions, en respectant toutefois le principe d'une surveillance médicale quotidienne effective, on pratiquera une réaction de Schick qui permettra de sélectionner les sujets réceptifs qui par la suite seront soumis à la vaccination.

CONCLUSIONS

1° L'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine, pour produire un pourcentage élevé de sujets immunisés, doit être faite par 3 injections de 0 cmc. 5 pour la première, 1 centimètre cube pour la seconde, 1 cmc. 5 pour la troisième, espacées au minimum de quinze jours et mieux de trois semaines. Si, pour une raison quelconque, on redoutait une forte réaction on pourrait n'injecter que 0 cmc. 25 à la première séance;

2° Les cas d'angines diphtériques signalés au cours de vaccination sont toujours survenus chez des sujets insuffisamment vaccinés (une ou deux injections seulement ou une troisième injection insuffisamment éloignée de la seconde);

3° Les angines diphtériques survenant après deux injections par l'anatoxine paraissent bénignes, et peuvent guérir spontanément sans traitement sérique;

4° L'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine est capable d'assurer à elle seule la prophylaxie de la diphtérie dans les milieux contaminés. D'autant mieux que les premières vaccinations seront faites

dès le premier cas, sans réaction de Schick préalable pour éviter toute perte de temps ;

5° Les réactions observées au cours de l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine restent très rares et ne présentent jamais, même si l'on s'adresse à des sujets tuberculeux ou suspects de tuberculose, une gravité exceptionnelle qui puisse en contre-indiquer l'application.

Vu : le Président de la thèse,
M. NOBÉCOURT

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

Darré (*H.*) *Loiseau* (*G*). *Laffaille* (*A.*). — De l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine diphtérique (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 22 mai 1924).

— Hypersensibilité des convalescents de diphtérie à l'anatoxine diphtérique (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 24 juillet 1924).

— Sur la persistance du pouvoir antitoxique dans le sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, t. XLIX' n° 13, 1925).

Hour (*D.*). — Contribution à l'étude de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. Thèse de Paris, 1925.

Lereboullet (*P.*) et *Marie* (*P.-L.*). — Réaction de Schick et prophylaxie de la diphtérie (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, t. XLV, p. 460, 1921).

Lereboullet et *Joannon*. — Immunisation antidiphtérique de l'enfant par l'anatoxine diphtérique: allergie et réaction locale (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 24 juillet 1924).

Lereboullet, *Boulanger-Pillet* et *Gournay*. — Les résultats de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 30 avril 1926).

Martin (*Louis*). — Sur l'immunisation antidipthérique avec l'anatoxine (Bull. Académie de Médecine, 29 avril 1924, t. XCI, n° 18).

Martin (*Louis*) *Loiseau* (*G*). *Laffaille* (*A.*). — Essai d'immunisation des collectivités avec l'anatoxine diphtérique (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, t. XLIX, n° 21).

— Sur l'immunisation par l'anatoxine diphtérique dans les milieux scolaires et dans les préventoriums ou sanatoriums contaminés (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, t. L, n° 17, 14 mai 1925).

Ramon. — Floculation dans un mélange neutre de toxine antitoxine diphtérique (C. R. de la Soc. de Biologie, 25 mars 1922).

— Sur une technique de titrage « in vitro » du sérum antidiphtérique (C. R. de la Soc. de biologie, 1er avril 1922).

— Pouvoir floculant et pouvoir toxique de la toxine diphtérique (C. R. de la Soc. de biologie, 2 juin 1923).

— Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtérique, pouvoir floculant et propriétés immunisantes (Ann. Institut Pasteur, janvier 1924, p. 1).

— Sur le pouvoir floculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatoxine) (Note présentée par M. Roux, Acad. des Sciences, 1er décembre 1923).

— Les anatoxines (Paris médical, 6 décembre 1924).

Renault (*J.*) *Lévy* (*P.-P.*). — La vaccination antidiphtérique (Ann. de Médecine, octobre 1924).

Roubinovitch, Loiseau et *Laffaille.* — Immunisation antidiphtérique chez l'enfant avec l'anatoxine diphtérique (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 29 mai 1924).

— Sur la durée de l'immunité active après vaccination antidiphtérique par l'anatoxine (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, t. L, n° 17, 14 mai 1926).

Zoeller. — La vaccination par l'anatoxine diphtérique chez l'adulte (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 15 mai 1924).

7387 — Impr. de la Faculté de Médecine, Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 12-26